

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



18 FEB 2005



(43) 国際公開日
2004 年 4 月 1 日 (01.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/026457 A1

(51) 国際特許分類⁷: B01J 13/06, A61K 9/50,
47/36, 47/38, 47/42, 7/00, 35/12, 48/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011846

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 17 日 (17.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-271973 2002 年 9 月 18 日 (18.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小山 有
(KOYAMA, Yuu) [JP/JP]; 〒168-0082 東京都 杉並区 久
我山4-11-3 Tokyo (JP).

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 中嶋 光敏 (NAKAJIMA, Mitsutoshi) [JP/JP];
〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 1 7 番
1 1 Ibaraki (JP). 小田 竜也 (ODA, Tatsuya) [JP/JP]; 〒
277-0831 千葉県 柏市 根戸470番58号 新日鐵アパート
1-304 Chiba (JP). 杉浦 慎治 (SUGIURA, Shinji) [JP/JP];
〒305-0051 茨城県 つくば市 二の宮1-10-10 サンハイ
ツ石見 A-106 Ibaraki (JP).

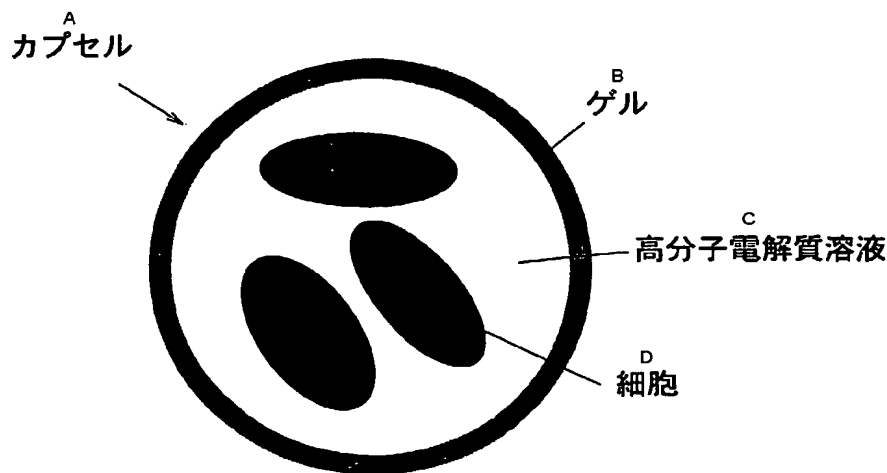
(74) 代理人: 小山 有 (KOYAMA, Yuu); 〒102-0083 東京都
千代田区 麹町5丁目7番 秀和紀尾井町TBRビル922号
Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING MICROCAPSULE

(54) 発明の名称: マイクロカプセルの製造方法



A...CAPSULE
B...GEL
C...POLYELECTROLYTE SOLUTION
D...CELL

(57) Abstract: A polyelectrolyte solution is supplied as a dispersed phase to one of chambers separated by a plate having many fine holes (microchannels) and a continuous phase is supplied to the other chamber. A pressure is applied to the dispersed phase to prepare an emulsion. This emulsion is demulsified, and the dispersed phase is brought into contact with a polyelectrolyte solution or polyvalent-ion solution which has been charged oppositely to the dispersed phase. A gel is thus formed on the periphery of the spherical dispersed phase by a reaction of the polyelectrolyte. Thus, capsules of a two-layer structure are obtained in which the shell is an insoluble gel and the inner part is a polyelectrolyte solution containing cells, etc.

[続葉有]



SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約: 多数の細孔 (マイクロチャネル) を形成したプレートによって仕切られる一方の室に高分子電解質溶液を分散相として供給し、他方の室に連続相を供給し、分散相に圧力をかけてエマルションを調製し、このエマルションを解乳化し、分散相を分散相とは逆電荷の高分子電解質溶液または多価イオン溶液と接触せしめ、高分子電解質反応により球状分散相の周囲にゲルを形成し、外側が不溶性のゲルで、内部が細胞などを添加した高分子電解質溶液となった二重構造のカプセルを得る。

明細書

マイクロカプセルの製造方法

5 技術分野

本発明は、DDS（ドラッグデリバリーシステム）、食品工業或いは化粧品製造等に利用されるマイクロカプセルの製造方法に関する。

背景技術

10 生体内に移植するカプセルとして、1～2個の細胞（ランゲルハンス島）を500～800 μ mのマイクロカプセルに封入したものが知られている。（文献「蛋白質、核酸、酵素 Vol.45 No.13（2000）」）。

このカプセルは外側のヒドロゲルが生態の免疫機構からの攻撃（拒絶反応）に対するバリアとして機能し、内部のランゲルハンス島が体内で
15 長期に亘ってインスリンを分泌するのを可能とするものである。

このようなカプセルについての最初の提案は既に、米国特許第4352883号（1979）になされている。この先行技術には、アルギン酸カルシウムゲルに細胞を固定化することが記載されている。

またこの他にも、免疫機構からの攻撃に耐える殻内に細胞を固定化して体内に移植する技術として、特表平10-500889号公報、特開
20 平11-130698号公報或いは特表2002-507473号公報などが提案されている。

特表平10-500889号公報には、外殻がアルギン酸とスぺルミンとの反応性生物で、内部が水性コアとなったマイクロカプセル内に、
25 ロタウィルス封入した内容が開示されている。

特開平11-130698号公報には、アルギン酸水溶液（W）を脂肪酸エステル（O）に乳化分散させてW/Oエマルションを作製し、このエマルションに多価金属（ Ca^{2+} や Ba^{2+} ）を加えてアルギン酸多価金属塩（ゲル）からなる粒径0.01～5 μ mの1次粒子を作り、この

1 次粒子の集合体に難溶性薬剤を担持せしめる内容が開示されている。

特表 2 0 0 2 - 5 0 7 4 7 3 号公報には、アルギン酸水溶液の微粒子を噴霧によって作製し、この噴霧によって作製したアルギン酸水溶液の微粒子をフィルム状に流下する Ca^{2+} 水溶液に衝突させることで、1 0 5 0 ~ 4 0 0 μm のマイクロカプセルが開示されている。

また特表平 9 - 5 0 0 1 3 2 号公報には、経口デリバリのためのヒドロゲルマイクロカプセル化ワクチンとして、1 5 μm 以下のものが提案されている。

10 上述したマイクロカプセルの外殻（ゲル）は、高分子電解質反応を利用して形成されている。具体的には「Biotechnology Progress 13 562-568 1997」に開示されるようにノズルを用いて、アルギン酸溶液などのポリアニオン溶液をポリカチオン溶液に滴下するのが一般的である。

15 また、カプセルの径を小さくするために二重ノズルを用いる方法が、「AIChE J」、40、1026-1031 1994」に提案されている。この方法は内側ノズルから高分子電解質溶液を流し、外側のノズルから空気を流すことで、2 mm ~ 2 0 0 μm 程度のカプセルを調製している。

20 上述した従来の方法によれば、0 . 0 1 μm から数百 μm の範囲のマイクロカプセルを得ることができる。しかしながら、従来法によると粒径の分布が広く、均一な粒径のマイクロカプセルを得ることが困難である。

25 例えば、特表平 1 0 - 5 0 0 8 8 9 号公報や特表 2 0 0 2 - 5 0 7 4 7 3 号公報にあっては、アルギン酸溶液を空中に噴霧することで微細な粒子とし、これを Ca^{2+} 水溶液に接触せしめるようにしているが、均一な粒径のカプセルを得ることができない。

また、特開平 1 1 - 1 3 0 6 9 8 号公報に開示されるように、従来方法で W/O エマルションとし、これを Ca^{2+} 水溶液等に接触せしめる場合には、W/O エマルションを構成する分散相の液滴径を所定の範囲に揃えることが難しく、極めて細かな粒子を作成することはできるが、内

部を水溶液とし、外殻をゲルとした二重構造のカプセルを作製できない。

上述した文献は、細胞を固定したマイクロカプセルを体内に移植し、体内において「ミクロの薬品工場」として機能せしめることを示唆するものである。そして、細胞固定化マイクロカプセルが「ミクロの薬品工場」として機能するには、単にインスリンや抗がん剤などの有効物質を分泌するだけでなく、長期に亘ってカプセル内で生存することが必要になる。

長期に亘ってカプセル内で細胞が生存するには、マイクロカプセルの粒径が重要なファクターになる。

即ち、細胞固定用のマイクロカプセルにあっては、外殻（ゲル）は免疫機構からの攻撃に耐えるだけでなく、細胞からの分泌物を外部に放出し且つ外部から細胞が生存するための栄養を取り入れ、更にはカプセル内で生じた老廃物を外部に排出する必要がある。

そして、マイクロカプセルの中心部までの距離が $150\ \mu\text{m}$ （直径 $300\ \mu\text{m}$ ）を超えると、中心部に固定されている細胞まで栄養分が届かず、また中心部の細胞の老廃物を排出できず、細胞が死滅してしまうことを本発明者らは知見した。また、マイクロカプセルの径が小さいと内部に細胞を固定化することができない。

したがって、細胞固定用のマイクロカプセルについては、極めて限られた粒径範囲内に殆んどどのマイクロカプセルが収まっていなければならない。

このように、細胞固定化用のマイクロカプセルについては、粒径分布が $50\sim300\ \mu\text{m}$ と狭いことが重要であるが、滴下などの従来法によるとこの範囲のマイクロカプセルを製造できるが、均一な粒径のマイクロカプセルを製造することができない。また従来の単に攪拌によって得られたエマルションを用いる場合も均一で一定粒径のマイクロカプセルを製造することができない。

また、均一な粒径のマイクロカプセルは、食品や化粧品分野においても要求されている。

発明の開示

上記問題を解決するため、本発明に係るマイクロカプセルの製造方法は、先ず高分子電解質溶液を分散相に含むエマルションを調製し、次いで、このエマルションの解乳化と同時に前記高分子電解質溶液とは逆の電荷を持つ高分子電解質溶液または多価イオン溶液と接触せしめ、高分子電解質反応により分散相を構成していた微小な高分子電解質溶液の周囲に電解質複合体からなるゲル層を形成するようにした。

本発明にあっては、高分子電解質溶液を逆の電荷を持つ高分子電解質溶液または多価イオン溶液に直接接触させずに、一旦均一な粒径の分散相を含むエマルションとし、このエマルションを逆の電荷を持つ高分子電解質溶液または多価イオン溶液に接触せしめるようにしたので、エマルションを構成する分散相とほぼ等しい径のマイクロカプセルが得られる。

均一な径のマイクロカプセルを得るには分散相が均一な径のエマルションを得ることが必要である。このためには、貫通孔を形成したプレートを介して分散相と連続相を分離し、分散相に対し連続相にかかる圧力よりも大きな圧力をかけることで分散相を連続相中にマイクロスフィアとして押し出す手段をとることが好ましい。

また、効率よく分散相と逆の電荷を持つ高分子電解質溶液または多価イオン溶液とを接触せしめるには、解乳化させることが必要である。解乳化の手段としては2つ考えられる。1つはエマルションの状態を維持するため通常は界面活性剤を連続相に添加しているので、連続相を構成する物質（例えばヘキサン）と同一の物質若しくは連続相に可溶化する物質を添加して界面活性剤の濃度を低下せしめる方法で、他の1つは、エマルションの調製の際にはじめから界面活性剤を添加しない方法である。後者の場合はエマルションが短時間のうちに解乳化するため、直ちに逆の電荷を持つ高分子電解質溶液または多価イオン溶液とを接触せしめる。

また、前記エマルションを構成する分散相としては、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、ペクチン、カラギーナン、硫酸セルロース、コンドロイチン硫酸などが挙げられ、前記エマルションを構成する分散相と反応する高分子電解質は、ポリアミノ酸（例えば、ポリヒスチジン、ポリリジン、ポリオルニチンなど）、第一級アミン基、第二級アミン基、第三級アミン基またはピリジニル窒素を含むポリマー（例えば、ポリエチレンイミン、ポリアリルイミン、ポリエーテルアミン、ポリビニルピリジン）またはアミノ化多糖類（例えばキトサン）などが挙げられ、前記エマルションを構成する分散相と反応する多価イオンは Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Zn^{2+} 、または Mn^{2+} などが挙げられる。

図面の簡単な説明

第1図（a）乃至（c）は、本発明に係るマイクロカプセルの製造方法のうち、エマルションの調製工程を説明した図である。

第2図（a）および（b）は、本発明に係るマイクロカプセルの製造方法のうち、マイクロカプセルの製造工程を説明した図である。

第3図は、本発明方法によって得られたマイクロカプセルの拡大断面図である。

第4図は、（実施例1）および（実施例2）に用いたエマルションの調製装置の断面図である。

第5図は、（実施例1）のエマルションの調製状態を示す顕微鏡写真である。

第6図は、（実施例1）によって得られたマイクロカプセルの顕微鏡写真である。

第7図は、（実施例2）のエマルションの調製状態を示す顕微鏡写真である。

第8図は、（実施例2）によって得られたマイクロカプセルの顕微鏡写真である。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態を添付図面に基づいて説明する。第1図

5 (a)乃至(c)は、本発明に係るマイクロカプセルの製造方法のうち、
エマルションの調製工程を説明した図、第2図(a)および(b)は、
本発明に係るマイクロカプセルの製造方法のうち、マイクロカプセルの
製造工程を説明した図、第3図は本発明方法によって得られたマイクロ
カプセルの拡大断面図である。

10 先ず第1図(a)に示すように、多数の細孔を形成したプレートによ
って仕切られる一方の室に高分子電解質溶液を分散相として供給し、他
方の室に連続相(ヘキサン)を供給する。

次いで、一方の室の高分子電解質溶液に圧力を加える。すると、(b)
に示すように、高分子電解質溶液が分散相となって連続相中に進入し、
(c)に示すエマルションが調製される。

15 ここで、進入した分散相は球状をなす。尚、連続相中に進入する球状
分散相の径は細孔の大きさに依存し、細孔の寸法が等しい場合には全て
等しい径の球状分散相が得られる。細孔は集積回路を作製する際に利用
するプラズマエッチングにて形成され、その開口部の形状を非円形とす
ることで、より均質な球状分散相が得られる。

20 以上の操作により、エマルションが調製されたならば、第2図(a)
に示すように、分散相とは逆電荷の高分子電解質溶液または多価イオン
溶液の上に、前記エマルションを相分離した状態で同一容器内に入れ、
エマルションに解乳化を起こさせる。

25 解乳化は連続相と同一物質(ヘキサン)若しくは連続相に可溶化する
物質(大豆油、トリオレイン、オクタンなど)をエマルションに添加す
ることで連続相中の界面活性剤の濃度を低下せしめるか、はじめから連
続相に界面活性剤を添加しないようにする。

以上の如くして、解乳化が起こると、エマルションを構成していた分
散相と、この分散相とは逆電荷の高分子電解質溶液または多価イオン溶

液とが接触して反応を起こし、球状分散相の周囲にゲルが形成され、第3図に示すように、外側が不溶性のゲルで、内部が細胞などを添加した高分子電解質溶液となった二重構造のカプセルが得られる。

- 5 人体の治療や病気予防を行うには、注射器、カテーテル或いは手術によって人体の目的とする部位にマイクロカプセルを注入する。

- 次に、具体的な実施例を説明する。先ず、第4図は以下の（実施例1）および（実施例2）に用いたエマルション調製装置の断面図であり、調製装置は、環状をなすケース1内に複数のプレート2、3、4およびス
- 10 11は分散相が流れる液密な第1流路、12は連続相とエマルションが流れる液密な第2流路で、これら第1流路11と第2流路12は中間のプレート3に形成した細孔（マイクロチャネル）にて連通している。また、P1は分散相供給ポンプ、P2は連続相供給ポンプ、P3はエマルション取り出しポンプ、13は透明窓、
- 15 14はCCDカメラである。

（実施例1）

- カプセルの原料として、キトサン（キミカ（株）製）とカルボキシメチルセルロースナトリウム（日本理化学薬品（株）製）を用いた。また、エマルションの連続相成分としてヘキサン、界面活性剤としてTGCR
- 20 -310（阪本薬品工業（株）製）を用いた。

- 先ず、0.8wt%カルボキシメチルセルロースを調製し、これを分散相として第1流路11にポンプP1を用いて供給し、中間プレート3の細孔を介して第2流路12内の連続相（ヘキサン）に押出し、単分散W/Oエマルションを調整した。第5図はこのW/Oエマルションを拡大して示す顕微鏡写真である。
- 25

そして、上記のエマルションと0.5wt%キトサン溶液（溶媒：酢酸）を相分離した状態で同一の容器内に存在させ、エマルションの部分にヘキサンを加えていった。

ヘキサンを加えることによって、界面活性剤濃度低下による解乳化が

起こり、瞬時に分散相のカルボキシメチルセルロースとキトサン溶液が接触し、高分子電解質複合体ゲルがカルボキシメチルセルロース液滴の周りに形成され、これによりキトサン／カルボキシメチルセルロースマイクロカプセルが得られた。

- 5 以上の如く、プレート（隔壁）に形成した細孔（マイクロチャネル）を用いることで、粒子径が約 $50\ \mu\text{m}$ の極めて単分散なエマルションが調製できた。またそのエマルションを材料として作製したカプセルもほぼ同一の粒径で、極めて単分散であった。

10 また、作製されたマイクロカプセルをプレパラートに採取して顕微鏡観察を行ったところ、第6図に示すように、無数のゲル繊維でカプセル表面膜が形成されている様子が観察された。

（実施例2）

15 カプセルの原料には、アルギン酸（キミカ（株）製）を用いた。油相には大豆油を用いた。反応液には塩化カルシウム溶液 $0.1\ \text{M}$ 水溶液を用いた。

1. 5% アルギン酸水溶液（分散相）を、第4図に示した装置の第1流路11に、界面活性剤を添加していない大豆油（連続相）を第2流路12に供給し、細孔（マイクロチャネル）を介して大豆油中に 1.5% アルギン酸水溶液を押し出し、エマルションを調製した。

- 20 上記のエマルションを塩化カルシウム水溶液（多価イオン）と接触させた。その結果、アルギン酸カルシウムカプセルを得た。

25 実施例2によれば、第7図に示すように、分散相（液滴径）が約 $80\ \mu\text{m}$ の均質なエマルションを調製できた。そしてこれを塩化カルシウム水溶液中に接触（滴下）することで、第8図に示すように、粒径が約 $100\ \mu\text{m}$ のカプセルを得ることができた。

以上の実施例に用いた装置は一旦エマルションを調製し、その後、このエマルションを構成する分散相と逆電荷の高分子電解質溶液または多価イオン溶液とエマルションとを別の容器内で接触せしめてマイクロカプセルを作製しているが、1つの装置で連続してマイクロカプセルを作

製することも出来る。

例えば、第4図に示した装置であれば、第1流路11を略中間箇所
隔壁により左右に分け、左側の流路には今まで通りポンプP1を介して
分散相を供給し、右側の流路には当該分散相と逆電荷の高分子電解質溶
液または多価イオン溶液を別のポンプで供給する。このようにすると、
第2流路12の上流側、即ちプレート3の細孔を介して分散相が供給さ
れる領域ではエマルションが作製され、その下流側（図の右側）、即ちプ
レート3の細孔を介して分散相と逆電荷の高分子電解質溶液または多価
イオン溶液が供給される領域ではマイクロカプセルが形成される。

上記のプレート3の厚み方向に貫通する細孔を介して、分散相を連続
相に導入する方法では、エマルションの分散相粒子（マイクロカプセル）
の粒径が細孔径に依存し、粒径のコントロールが困難となる。

そこで、細孔径に依存しないエマルションの作製法として、互いに合
流するマイクロチャネルの一方に連続相を、他方に分散相を流し、連続
相と分散相とを層流状態で合流せしめ、その直後に連続相と分散相の流
速を急激に低下させることで、連続相中に分散相粒子を顕在化せしめて
エマルションとする方法も考えられる。この場合は、連続相の剪断力に
よって分散相が1粒子ずつ連続相中に取り込まれ、連続相と分散相の流
量によって粒径が制御できる。

尚、マイクロチャネルはガラス基板やシリコン基板等に形成する。ま
た合流の態様としては、分散相の流路となるマイクロチャネルを挟んで
両側から連続相の流路が30～80°の角度で合流し、この直後に流速
を急激に低下させる手段として大容量のプールを設けることが考えられ
る。

以上に説明したように、本発明によれば、内部を高分子電解質溶液と
し、外側をこの高分子電解質溶液と他の電解質溶液との反応によって形
成されるゲルとした二重構造のカプセルを、粒径分布を揃えた状態で安
定して大量に生産することができる。

したがって、食品、化粧品分野のみならず、細胞固定用などの医療分

野においても有効なカプセルを得ることができる。

産業上の利用可能性

- 本発明は、DDS（ドラッグデリバリーシステム）、人体の治療、食品
- 5 工業或いは化粧品製造の分野において有効に利用することができる。

請求の範囲

1. 高分子電解質溶液を均一な粒径の分散相として含むエマルションを調製し、このエマルションの解乳化と同時に前記高分子電解質溶液とは逆の電荷を持つ高分子電解質溶液または多価イオン溶液と接触せしめ、
5 高分子電解質反応により分散相を構成していた微小な高分子電解質溶液の周囲に電解質複合体からなるゲル層を形成することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。
2. 請求の範囲第1項に記載のマイクロカプセルの製造方法において、
10 前記エマルションの調製は、貫通孔を形成したプレートを通じて分散相と連続相を分離し、分散相に対し連続相にかかる圧力よりも大きな圧力をかけることで分散相を連続相中に前記貫通孔を通じてマイクロスフィアとして押し出すことで調製することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。
- 15 3. 請求の範囲第1項または請求の範囲第2項に記載のマイクロカプセルの製造方法において、前記解乳化は、エマルションに連続相を構成する物質と同一物質若しくは連続相に可溶化する物質を添加して界面活性剤の濃度を低下せしめることで起こさせることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。
- 20 4. 請求の範囲第1項または請求の範囲第2項に記載のマイクロカプセルの製造方法において、前記エマルションを構成する連続相には界面活性剤を添加せず、解乳化しやすい状態のエマルションを調製し、このエマルションを直ちに分散相を構成する高分子電解質溶液とは逆の電荷を持つ高分子電解質溶液または多価イオン溶液と接触せしめることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。
- 25 5. 請求の範囲第1項乃至請求の範囲第4項に記載のマイクロカプセルの製造方法において、前記エマルションを構成する分散相は、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、ペクチン、カラギーナン、硫酸セルロース、コンドロイチン硫酸の何れかであり、前記エマルションを構成

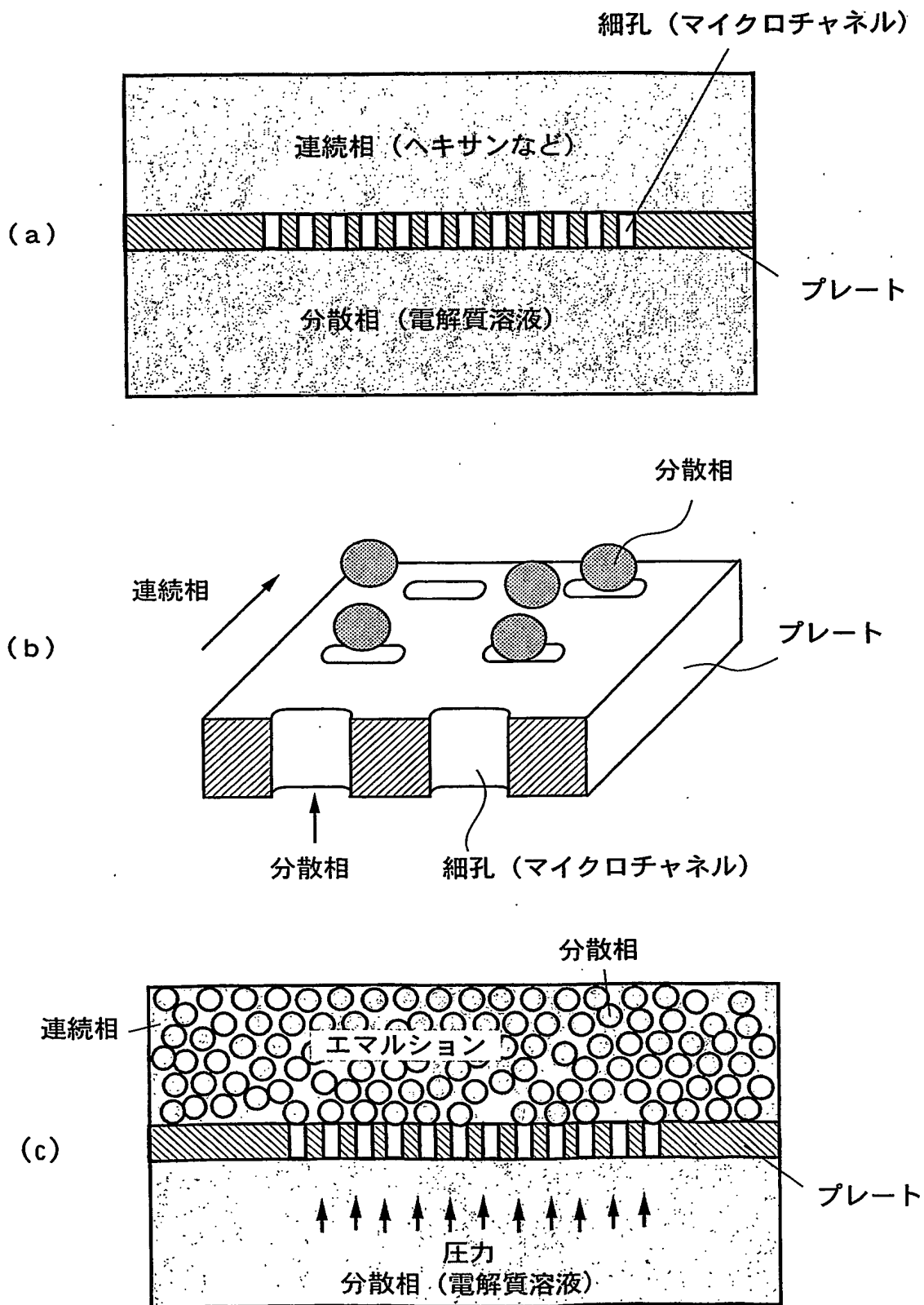
する分散相と反応する高分子電解質は、ポリアミノ酸、第一級アミン基、第二級アミン基、第三級アミン基またはピリジニル窒素を含むポリマー、またはアミノ化多糖類の何れかであり、前記エマルションを構成する分散相と反応する多価イオンは Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Zn^{2+} または Mn^{2+} の何れかであることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

6. 請求の範囲第1項乃至請求の範囲第5項に記載のマイクロカプセルの製造方法において、前記エマルションを構成する分散相となる高分子電解質溶液中には、予め所定の物質を生産する細胞を添加しておくことを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

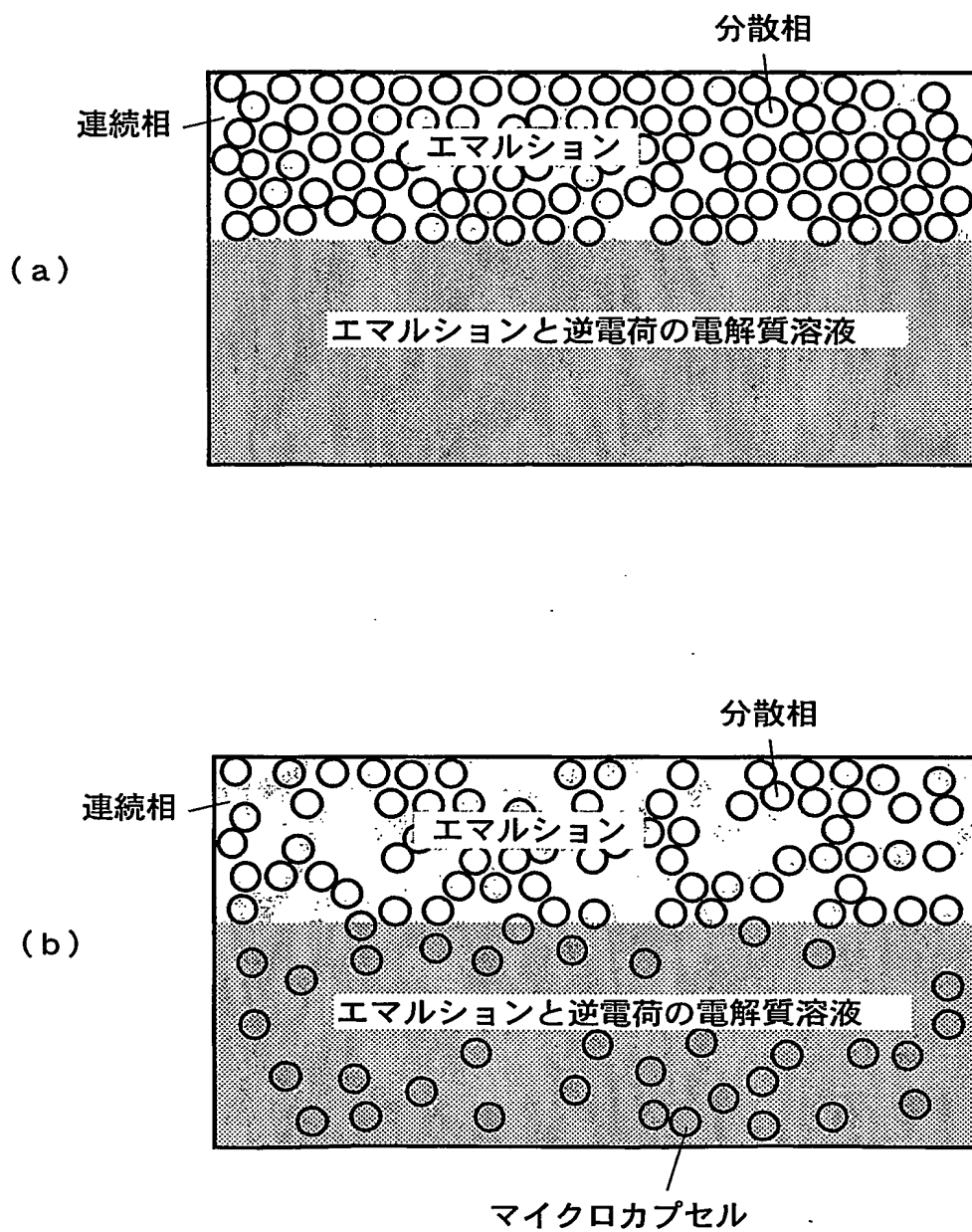
7. 請求の範囲第1項乃至請求の範囲第6項に記載のマイクロカプセルの製造方法において、前記エマルションを構成する分散相の粒径を $50\mu\text{m} \sim 300\mu\text{m}$ としたことを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

8. 請求の範囲第1項乃至請求の範囲第7項に記載のマイクロカプセルの製造方法によって得られたマイクロカプセルを、注射器、カテーテル或いは手術によって人体の目的とする部位に注入することを特徴とする人体の治療方法。

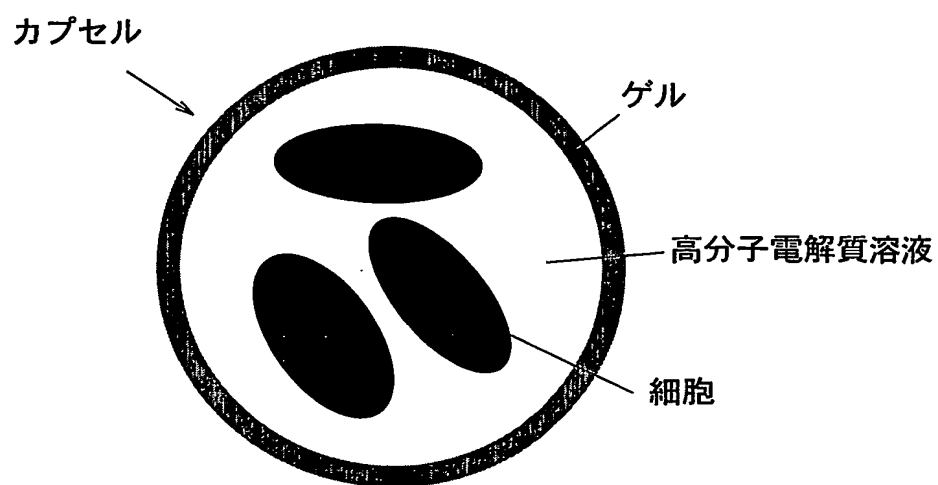
第1図



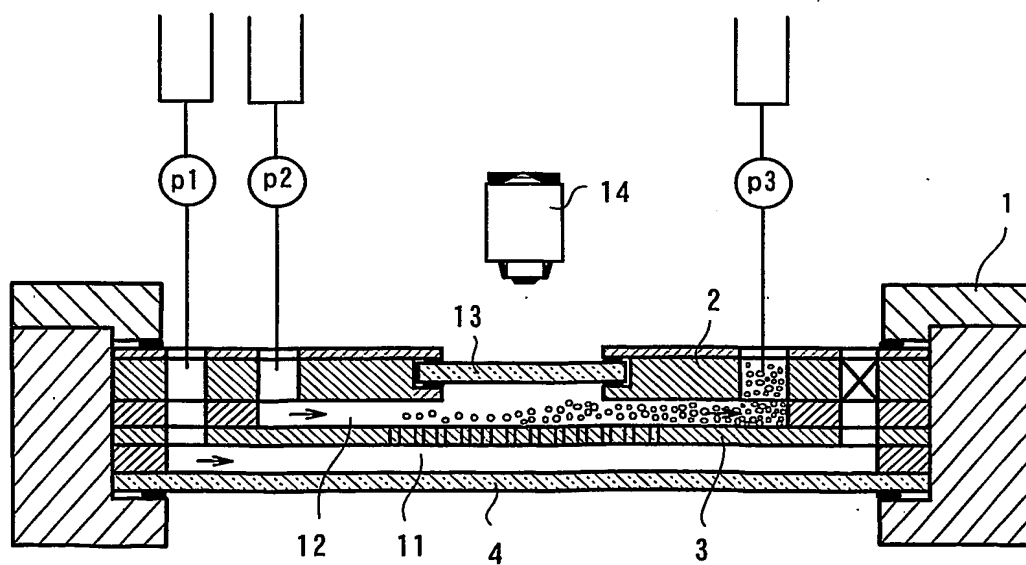
第2図



第3図

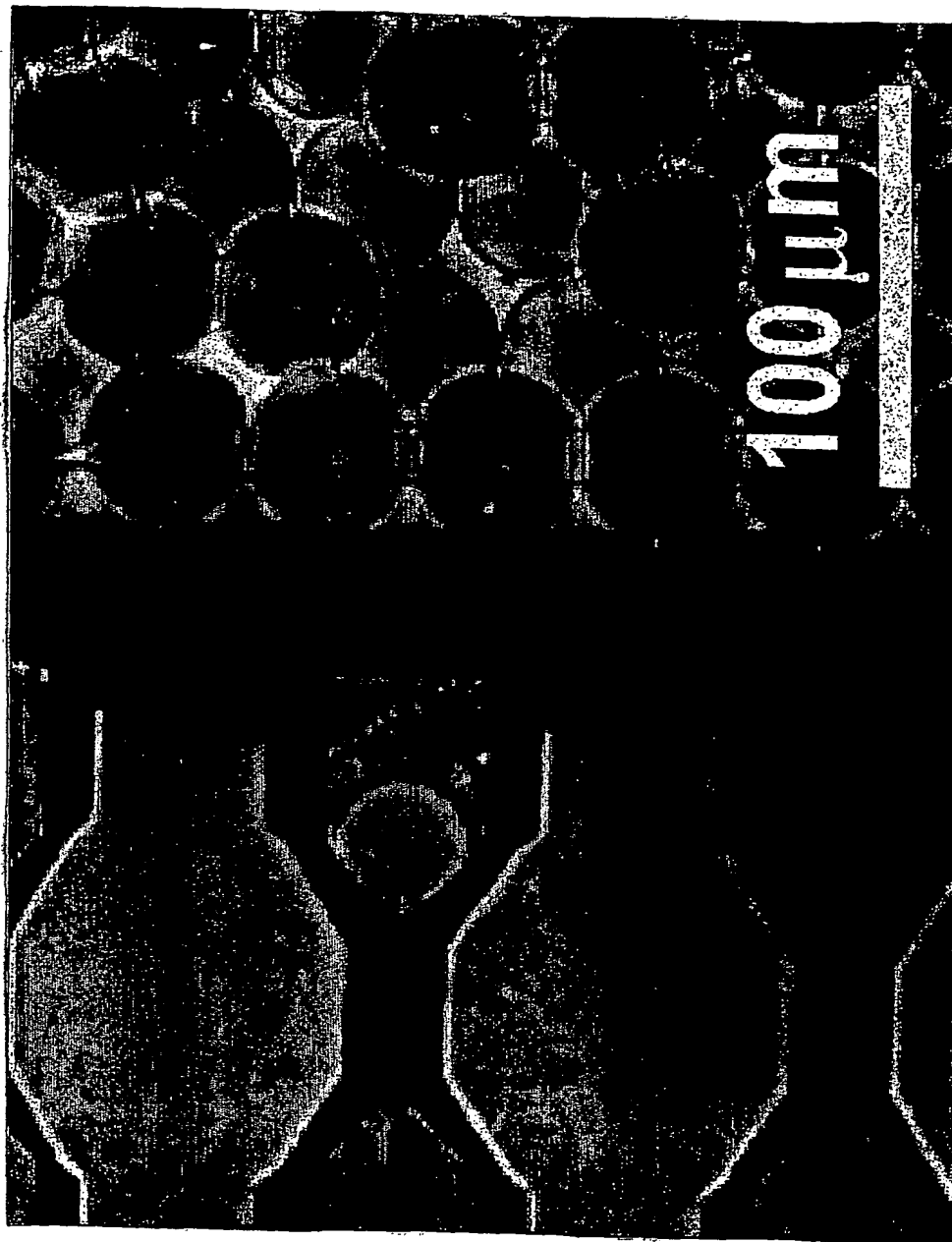


第4図



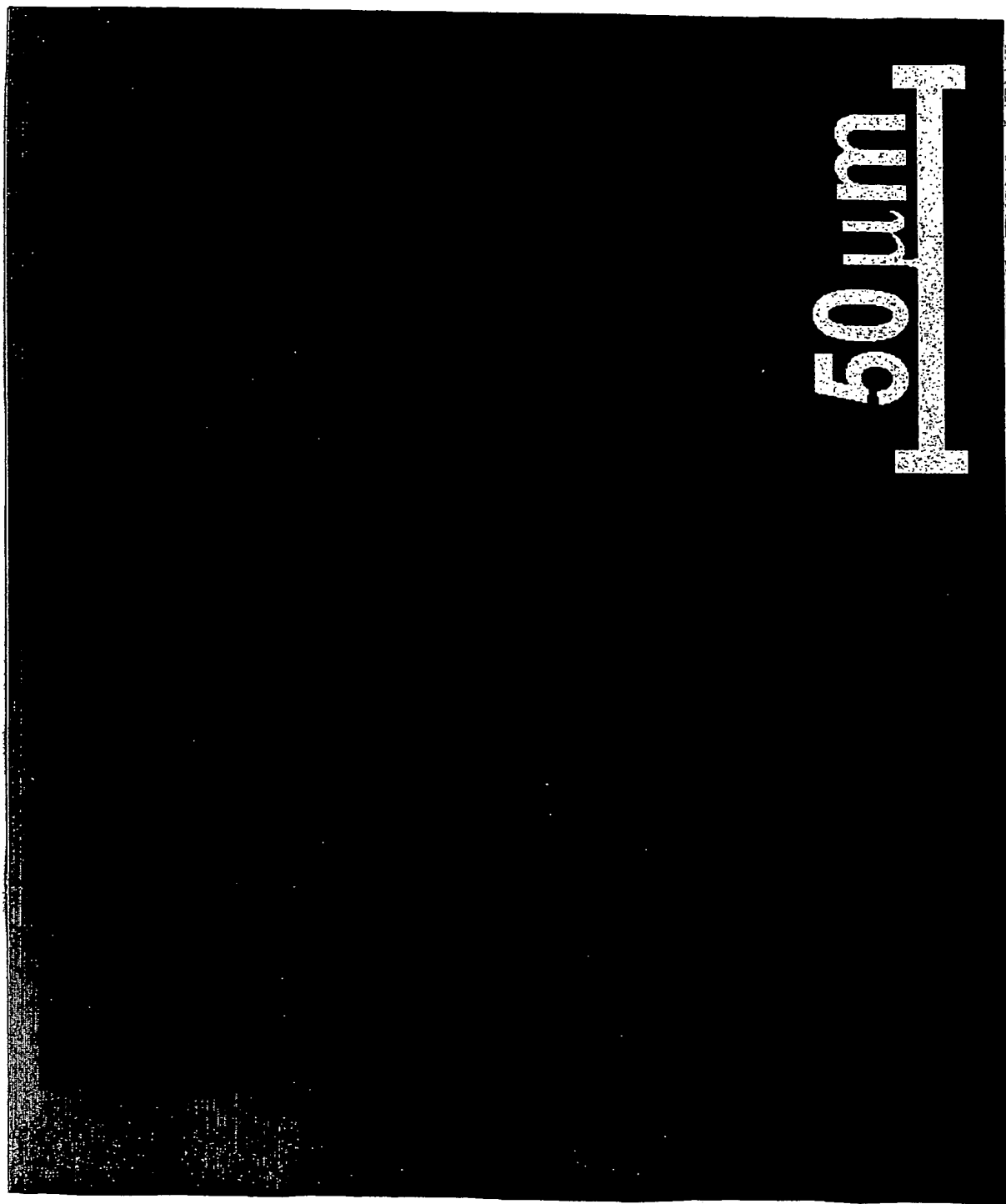
4 / 7

第5図



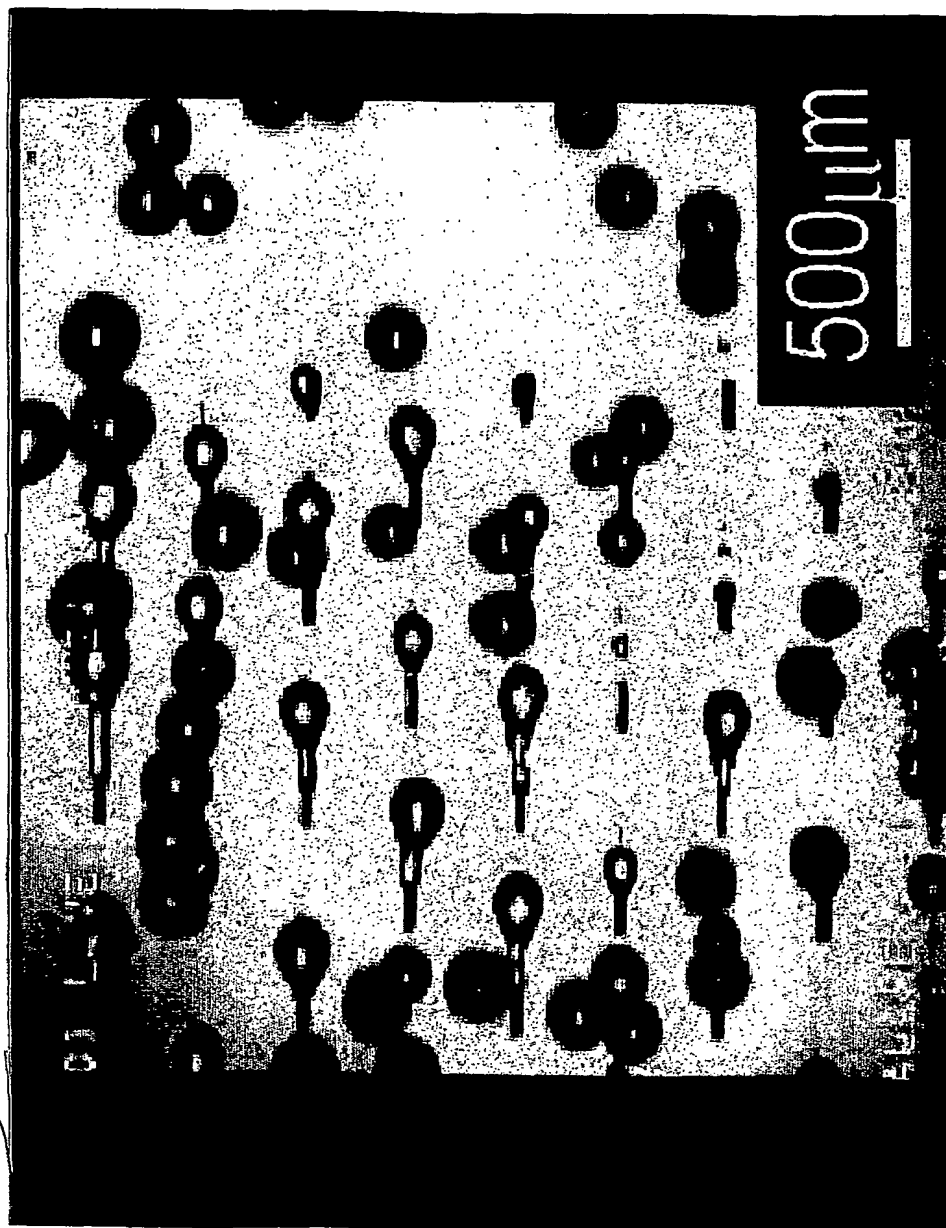
5 / 7

第6図



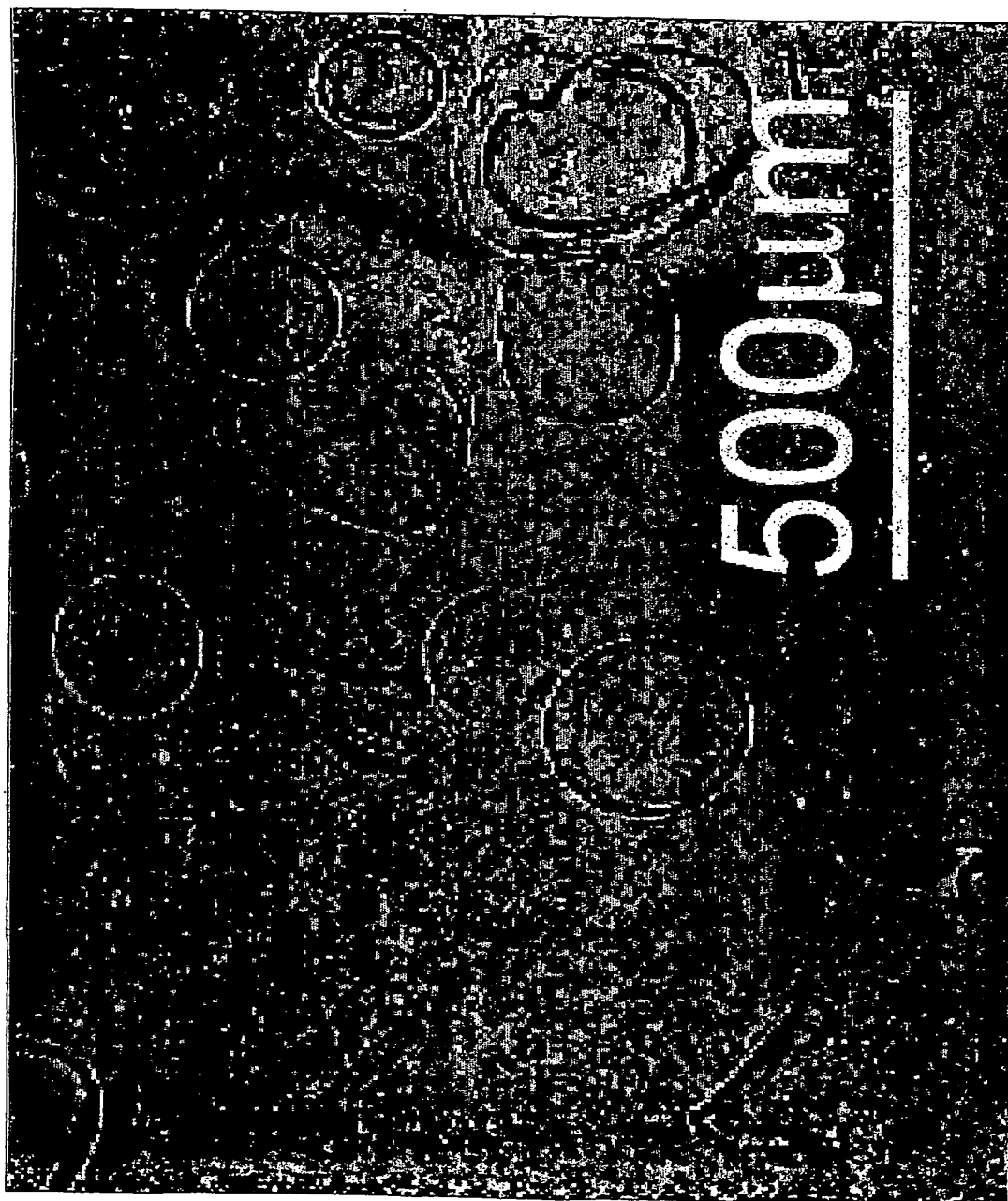
差替え用紙(規則26)

第7図



7 / 7

第8図



差替え用紙(規則26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ B01J13/06, A61K9/50, 47/36, 47/38, 47/42, 7/00, A61K35/12, 48/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ B01J13/06, A61K9/50, 47/36, 47/38, 47/42, 7/00, A61K35/12, 48/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	Nobuhiro HAYADA, Satoshi IWAMOTO, Shinji SUGIURA, Ken TOKUYASU, Mitsutoshi MAKAJIMA, "Micro Channel o Mochiita Chitosan/CM Cellulose Microcapsule no Sakusei", The Society of Chemical Engineers, Japan Shuki Taikai Kenkyu Happyo Koen Yoshishu, 18 August, 2002 (18.08.02), Vol.35, page 828	1, 3, 5, 7/ 2, 4, 6
X/Y	Satoshi IWAMOTO, Nobuhiro HAYADA, Shinji SUGIURA, Ken TOKUYASU, Mitsutoshi MAKAJIMA, "Micro Channel ni yoru Chitosan/Carboxymethylcellulose Microcapsule Chosei", Japan Society for Food Engineering Nenji Taikai Koen Yoshishu, 19 July, 2002 (19.07.02), Vol.3, page 71	1, 3, 5, 7/ 2, 4, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 January, 2004 (06.01.04)

Date of mailing of the international search report
20 January, 2004 (20.01.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11846

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	Nobuhiro HAYADA, Satoshi IWAMOTO, Shinji SUGIURA, Ken TOKUYASU, Mitsutoshi MAKAJIMA, "Micro Channel Nyukaho o Mochiita Chitosan/Carboxymethylcellulose Microcapsule no Chosei", Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Taikai Koen Yoshishu, 05 March, 2002 (05.03.02), Vol.2002, page 81	1,3,5,7/ 2,4,6
Y	Takahiro KAWAKATSU, Naoya ODA, Toshikuni YONEMOTO, Mitsutoshi MAKAJIMA, "Micro Channel W/O Nyukaho ni yoru Tanbunsan Albumin Gel Microcapsule no Sakusei", Kagaku Kogaku Ronbunshu, Vol.26, No.1, pages 122 to 125	2,4
Y	EP 301777 A1 (QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON), 01 February, 1989 (01.02.89), Claims & JP 1-127037 A Claims & US 4942129 A	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11846

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ B01J13/06, A61K9/50, 47/36, 47/38, 47/42, 7/00,
A61K35/12, 48/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ B01J13/06, A61K9/50, 47/36, 47/38, 47/42, 7/00,
A61K35/12, 48/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996
日本国公開実用新案公報 1971-2003
日本国登録実用新案公報 1994-2003
日本国実用新案登録公報 1996-2003

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JICSTファイル (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	早田伸洋, 岩本悟志, 杉浦慎治, 徳安健, 中嶋光敏, マイクロチャネルを用いたキトサン/CMセルロースマイクロカプ セルの作製, 化学工学会秋季大会研究発表講演要旨集, 2002. 08. 18, 第35巻, p. 828	1, 3, 5, 7 /2, 4, 6
X Y	岩本悟志, 早田伸洋, 杉浦慎治, 徳安健, 中嶋光敏, マイクロチャネルによるキトサン/カルボキシメチルセルロースマ イクロカプセル調製, 日本食品工学会年次大会講演要旨集, 2002. 07. 19, 第3巻, p. 71	1, 3, 5, 7 /2, 4, 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日

以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論
の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 01. 04

国際調査報告の発送日

20. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小川 慶子

4Q

8014

電話番号 03-3581-1101 内線 3466

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	早田伸洋, 岩本悟志, 杉浦慎治, 徳安健, 中嶋光敏, マイクロチャネル乳化法を用いたキトサン/カルボキシメチルセル ロースマイクロカプセルの調製, 日本農芸化学会大会講演要旨集, 2002.03.05, 第2002巻, p.81	1, 3, 5, 7 /2, 4, 6
Y	川勝孝博, 織田直哉, 米本年邦, 中嶋光敏, マイクロチャネルW/O乳化法による単分散アルブミンゲルマイク ロカプセルの作製, 化学工学論文集, 第26巻, 第1号, p.122-125	2, 4
Y	EP 301777 A1 (QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON) 1989.02.01, Claims, & JP 1-127037 A, 特許請求の範囲 & US 4942129 A	6

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲7は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。